

Сартаны в лечении артериальной гипертензии: преимущества кандесартана

М.В.Леонова[✉]

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов России»
✉anti23@mail.ru

Аннотация

Цель. Представить научный обзор по клинической фармакологии блокаторы рецепторов ангиотензина – АТ II (сартанов), в частности фармакологическим и клиническим особенностям кандесартана.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и пр.) с 1999 г.

Результаты. В последние годы блокаторы рецепторов АТ II, или сартаны, широко используются для лечения артериальной гипертензии. Несмотря на общие характеристики этого класса антигипертензивных препаратов, такие как механизм действия, возможность однократного приема в сутки, хорошая переносимость и минимальные побочные эффекты, между препаратами имеются клинико-фармакологические различия, что определяет их эффективность. Показано, что кандесартан отличается кинетикой взаимодействия с АТ₁-рецепторами, что обеспечивает более выраженный гипотензивный эффект и высокий индекс *trough/peak* гипотензивного эффекта. Фармакокинетика и гипотензивный эффект кандесартана не зависят от генетического полиморфизма метаболизирующего фермента СYP2C9. По результатам ряда метаанализов кандесартан показывает преимущества по степени снижения артериального давления (АД), что обеспечивает ему АД-зависимые преимущества; в крупном наблюдательном исследовании кандесартан показал лучшие результаты влияния на сердечно-сосудистые исходы артериальной гипертензии в сравнении с лозартаном, что демонстрирует возможные АД-независимые клинико-фармакологические преимущества. В настоящее время стоимость лечения сартанами становится более доступной с экономической стороны, что обусловлено появлением препаратов-генериков. В ряду генериков кандесартана достойное место в нашей стране занимает Гипосарт (производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша), продемонстрировавший биоэквивалентность оригинальному препарату, что важно с позиции доказательной медицины.

Заключение. Кандесартан является одним из наиболее мощных препаратов класса блокаторов рецепторов АТ II, что подтверждается его клинико-фармакологическими особенностями. В ряде исследований и метаанализов продемонстрированы преимущества гипотензивной и отдаленной эффективности, что связано с АД-зависимыми и АД-независимыми эффектами, обусловленными особенностями взаимодействия с рецепторами.

Ключевые слова: сартаны, кандесартан, гипотензивный эффект, артериальная гипертензия, генетический полиморфизм.

Для цитирования: Леонова М.В. Сартаны в лечении артериальной гипертензии: преимущества кандесартана. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 25–30. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190280

Review

Sartans in hypertension treatment: advantages of candesartan use

Marina V. Leonova[✉]

Interregional Public Organization “Russian Association of Clinical Pharmacologists”
✉anti23@mail.ru

Abstract

Aim. To present a scientific review of angiotensin II (AT II) receptor blockers (sartans) clinical pharmacology, in particular pharmacologic and clinical characteristics of candesartan.

Materials and methods. A literature search for Russian and foreign publications since year 1999 was conducted in Russian and international databases (PubMed, eLibrary and others) in order to write this review.

Results. In the last years AT II receptor blockers or sartans have been widely used for arterial hypertension treatment. Despite general characteristics of this antihypertensive medications group such as mechanism of action, possibility of administration one time a day, good tolerance, and minimal adverse effects, there are clinical and pharmacological differences between medications that determine their effectiveness. It is shown that candesartan kinetics of interaction with AT receptors is specific, that results in more expressed hypotensive effect and high *trough/peak* index of hypotensive effect. Candesartan pharmacokinetics and hypotensive effect do not depend on CYP2C9 metabolizing ferment genetic polymorphism. According to several metaanalyses results candesartan has advantages in level of blood pressure (BP) decrease that results in BP-dependent advantages. In a large observational study candesartan showed better results of influence on arterial hypertension cardiovascular outcomes in comparison with losartan, that demonstrates possible BP-independent clinical and pharmacological advantages. At present sartan therapy is becoming more affordable because of generics development. Hyposart (manufacturer – pharmaceutical company Polpharma, Poland) has an acknowledged place among candesartan generics. It has shown complete equivalence to original medication in bioequivalence studies, what is important in evidence-based medicine.

Conclusion. Candesartan is one of the most powerful medications of AT II receptor blockers group that is proved by its clinical and pharmacological characteristics. Advantages of its hypotensive effect and long-term effectiveness were demonstrated in several studies and metaanalyses and are associated with BP-dependent and BP-independent effects determined by receptor interaction characteristics.

Key words: sartans, candesartan, hypotensive effect, arterial hypertension, genetic polymorphism.

For citation: Leonova M.V. Sartans in hypertension treatment: advantages of candesartan use. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 25–30. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190280

В последние годы блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), или сартаны, стали все более широко использоваться для лечения артериальной гипертензии (АГ). В пользу применения сартанов послужил ряд крупнейших метаанализов исследований, показавших их эффективность и безопасность по отдаленным исходам АГ. Первый метаанализ, проведенный группой Blood Pressure Lowering Treatment Trialists² (29 рандомизированных контролируемых исследований – РКИ, n=162 341), показал, что сартаны, подобно другим классам антигипертензивных препаратов (АГП), обычно используемым для снижения артериально-

го давления (АД), приводят к снижению риска главных сердечно-сосудистых исходов на 10% [1]. В крупнейшем метаанализе M.Law и соавт. (147 РКИ, n=464 000) также было подтверждено, что сартаны сопоставимо с другими классами препаратов уменьшают риск развития исходов, связанных с ишемической болезнью сердца, и имеют дополнительное преимущество в 10% снижении риска инсульта при лечении АГ [2].

Снижение АД является одной из первичных задач при лечении пациентов с АГ; степень снижения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) ассоциируется с пред-

Таблица 1. Кинетика взаимодействия с рецепторами бифениловых сартанов
Table 1. Kinetics of interaction with biphenyl sartans receptors

Препараты	Сила связи с рецептором	Диссоциация из связи с рецептором (T _{1/2} , мин)
Кандесартан	1**	120
Олмесартан	0,73	75
EXP3174*	0,45	30
Телмисартан	0,083	25
Валсартан	0,17	17
Ирбесартан	0,15	7
Лозартан	0,014	Быстро

*Активный метаболит лозартана; **сила связывания кандесартана принята за 1.
*Losartan active metabolite; **Candesartan binding force is taken as 1.

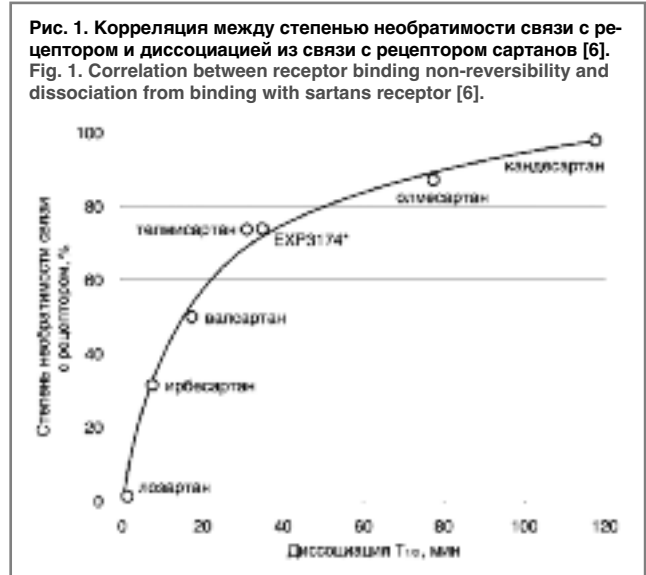
Таблица 2. Сравнительная характеристика сартанов по аффинности к АТ₁-рецепторам
Table 2. Comparative characteristics of sartans according to AT₁ receptors affinity

Препараты	Аффинность к рецепторам	Сила связи с рецептором
Кандесартан	8,43	10,08
Азилсартан	8,51	9,90
Олмесартан	8,17	9,90
EXP3174*	8,17	9,62
Телмисартан	8,33	9,48
Валсартан	8,46	9,26
Ирбесартан	8,72	8,52
Эпросартан	8,26	8,80
Лозартан	7,71	8,15

*Активный метаболит лозартана.
*Losartan active metabolite.

отвращением заболеваемости и смертности в отдаленном периоде. В этой связи с 2000-х годов введено понятие целевого уровня АД, который обеспечивает максимальное снижение частоты случаев осложнений АГ. Целевым уровнем считалось снижение АД менее 140/90 мм рт. ст. для всей популяции пациентов с АГ. Однако в последние 2–3 года происходит переосмысление значимости факторов-предикторов неблагоприятного прогноза течения АГ, и вновь большое внимание направлено на роль АД. В post-hoc-анализах результатов крупнейших РКИ VALUE, ONTARGET, TRANSCEND и нового РКИ SPRINT проводилось сравнение частоты исходов при целевом и более низком уровнях АД. Установлено, что более интенсивное снижение САД < 130 мм рт. ст. позволяет добиться дополнительного снижения риска развития инфаркта миокарда, инсульта и даже смертности. А в последнем крупном метаанализе D.Ettehad и соавт. (123 РКИ, n=613 815) проведена переоценка значимости степени снижения САД и было показано, что снижение на каждые 10 мм рт. ст. сопровождается уменьшением риска главных сердечно-сосудистых исходов на 20%, инсульта – на 27% и смертности – на 13%, причем максимальное уменьшение риска осложнений наблюдается при уровне САД < 130 мм рт. ст. [3]. Эти результаты повлияли на внесение изменений в целевые значения АД в последних Европейских клинических рекомендациях по лечению АГ: при условии хорошей переносимости лечения значения АД должны быть нацелены на 130/80 мм рт. ст., а у пациентов старше 65 лет рекомендуется уровень САД 120–129 мм рт. ст. [4].

Таким образом, выраженность гипотензивного эффекта АГП имеет особенно важное значение в достижении отда-



ленной эффективности. Для достижения столь значимого снижения АД в клинической практике, безусловно, должны использоваться высокоэффективные АГП.

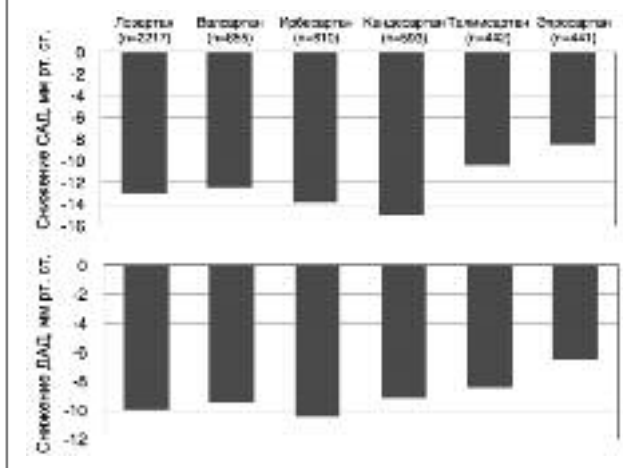
В класс сартанов входит 8 препаратов – лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан, эпросартан, азилсартан. Несмотря на общие характеристики этого класса АГП, такие как одинаковый механизм действия, возможность однократного приема в сутки, преимущественно внепочечный путь экскреции, хорошая переносимость и минимальные побочные эффекты, что объединяется в класс-эффект, между препаратами имеются клинко-фармакологические различия, что в первую очередь определяет их гипотензивный эффект.

Взаимодействие с рецепторами ангиотензина II 1-го типа

Главной фармакологической мишенью действия сартанов являются рецепторы ангиотензина II 1-го типа (АТ₁-рецепторы), через которые опосредуются все прессорные, провоспалительные и трофические эффекты АТ II. По химическому строению большинство сартанов относятся к бифенилтетразолам и характеризуются разной кинетикой взаимодействия с рецепторами [5]. В исследованиях in vitro показано, что среди бифениловых производных кандесартан отличается наиболее высокой силой связи с рецептором, условно принятой за 1, и самой большой длительностью связи с рецептором (табл. 1), тогда как лозартан имеет наименьшую силу связи и быструю диссоциацию из связи с рецептором. Дальнейшие исследования авторов кинетики взаимодействия с рецепторами подтвердили преимущества кандесартана с большим набором препаратов (рис. 1) и построили линейку сравнения по силе связи: кандесартан ~ олмесартан ~ EXP3174 > валсартан ~ ирбесартан >> лозартан [6]. Эти данные согласуются с другим исследованием in vitro, в котором по аффинности к АТ₁-рецепторам кандесартан имел сопоставимый показатель с другими препаратами, а по силе связи с рецептором превосходил все другие сартаны, даже азилсартан и олмесартан (табл. 2) [7].

Таким образом, кандесартан имеет явные преимущества в сравнении с другими препаратами по показателям взаимодействия с АТ₁-рецепторами в виде большей силы связи и медленной диссоциации с рецепторами, что может соответствовать длительному почти необратимому блокированию рецептора. Такие различия в кинетике взаимодействия с АТ₁-рецепторами между сартанами в большей степени обуславливают различия в выраженности главного гипотензивного эффекта, чем фармакокинетические свойства (например, период полувыведения – T_{1/2}).

Рис. 2. Сравнение степени снижения САД и ДАД разными сартанами в метаанализе 51 РКИ [8].
 Fig. 2. Comparison of degree of SBP and DBP reduction with the use of different sartans in metaanalysis of 51 RCT [8].



Гипотензивная эффективность

На сравнительную оценку разных препаратов класса сартанов было направлено много усилий и выполнен ряд метаанализов и систематических обзоров.

В наиболее раннем метаанализе 51 двойного слепого РКИ (n=12 000) проводилось сравнение гипотензивной эффективности 6 сартанов [8]. Результаты показали наиболее выраженное снижение АД на фоне применения кандесартана в диапазоне терапевтических доз 8–32 мг/сут: ΔСАД/ΔДАД составило -14,7/-9,5 мм рт. ст. (рис. 2).

Более детальный сравнительный анализ выраженности гипотензивного эффекта разных сартанов был выполнен в Кохрейновском метаанализе V.Negan и соавт. [9]. Включено в анализ 46 двойных слепых РКИ по применению 7 препаратов в течение до 12 нед в сравнении с плацебо с участием 13 451 пациента (средний возраст 55 лет). Оценка степени снижения САД и ДАД проводилась для разных дозировок препаратов в диапазоне терапевтических: начальная доза (1/4 максимальной дозы), средняя доза (1/2 максимальной дозы) и максимальная доза. Исходный уровень АД составил 155,6/101 мм рт. ст. и средняя степень снижения для всей группы сартанов – -12,7/-8,4 мм рт. ст. (рис. 3). Анализ снижения АД показал, что для сартанов в диапазоне терапевтических доз имеются дозозависимость гипотензивного действия и некоторые различия между препаратами, что позволяет определять эквивалентные дозы. Канесартан в сравнении с другим препаратами отличался большим снижением САД и ДАД для максимальной дозы 32 мг/сут (-12,3/-7,6 мм рт. ст.), а также при приеме 1/2 максимальной дозы (-9,95/-5,86 мм рт. ст.) и 1/4 максимальной дозы (-9,93/-6,42 мм рт. ст.).

Кроме того, для сравнения гипотензивного эффекта кандесартана и лозартана был проведен еще один метаанализ 12 РКИ (n=3644) [10]. Особенностью данного анализа была оценка гипотензивного эффекта с помощью офисного измерения АД через 24 ч после завершения лечения (последнего приема препаратов); длительность исследований составляла 6–12 нед. В результате лечения кандесартаном в диапазоне доз 8–32 мг было отмечено более выраженное среднее снижение САД и ДАД в сравнении с лозартаном в диапазоне доз 50–100 мг: на -2,97 и -1,76 мм рт. ст. соответственно (p<0,001). Однако при сравнении эквивалентных доз кандесартана 16 мг и лозартана 100 мг преимущество кандесартана было более выраженным: на -10,98 и -0,83 мм рт. ст. соответственно (p<0,05). Оценка частоты достижения целевого уровня АД в конце исследований также показала достоверное преимущество кандесартана (относительный риск 1,26; p=0,008). Клиническая значимость полученных раз-

Рис. 3. Сравнение степени снижения САД и ДАД разными сартанами в Кохрейновском метаанализе 46 РКИ [9].
 Fig. 3. Comparison of degree of SBP and DBP reduction with the use of different sartans in Cochrane metaanalysis of 46 RCT [9].

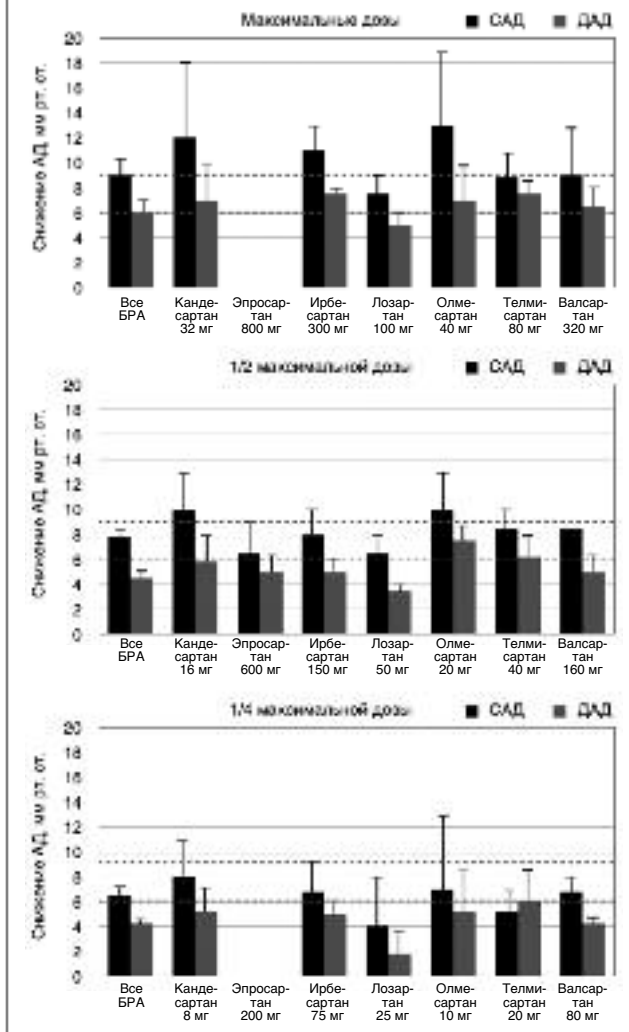
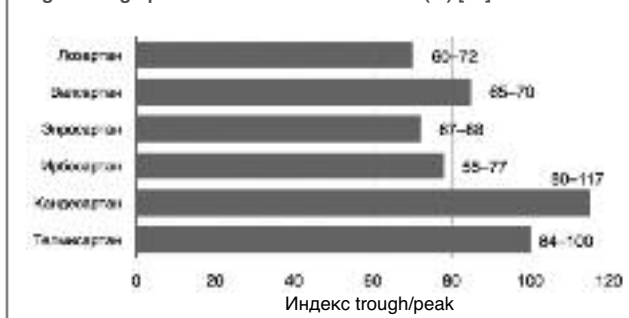


Рис. 4. Индекс trough/peak разных препаратов класса сартанов (%) [14].
 Fig. 4. Trough/peak index of different sartans (%) [14].



личий по степени снижения АД ассоциируется с данными крупных эпидемиологических исследований, что каждые 2 мм рт. ст. снижения САД обеспечивают более низкую смертность от инсульта примерно на 10% и от инфаркта миокарда – на 7% [11].

В сетевом метарегрессионном анализе 208 двойных слепых РКИ (n=94 305) по оценке степени снижения САД и ДАД гипотензивными препаратами разных фармакологических классов (β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов кальция, диуретиков, сартанов) в течение 8 нед монотерапии кандесартан занял 5-е место из 24 препаратов; ΔСАД -13,8 мм рт. ст. и ΔДАД -8,9 мм рт. ст. [12].

Одной из важных характеристик гипотензивного препарата является длительность терапевтического эффекта, которая влияет на адекватность контроля уровня АД в течение 24 ч, особенно в конце интервала дозирования при однократном режиме в день (непосредственно перед следующей запланированной дозой). Для достижения цели максимального снижения повреждения органов-мишеней гипотензивный эффект препаратов должен быть плавным, постепенным и устойчивым в течение суток. Индекс trough/peak отражает характер снижения АД и определяется с помощью суточного амбулаторного мониторинга. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США установило стандарт для АГП с позиции индекса trough/peak не менее 0,50 (или 50%) и даже 0,60 [13]. При этом сартаны, несмотря на однократный режим применения, различаются как по максимальному снижению АД (peak), так и по остаточному эффекту в конце интервала дозирования (trough). Кандесартан обеспечивает более последовательный контроль АД в течение всего 24-часового периода дозирования и имеет индекс trough/peak >80% (рис. 4) [14]. В отличие от кандесартана лозартан оказывает недостаточный контроль АД в ранние утренние часы, когда плазменные концентрации препарата самые низкие.

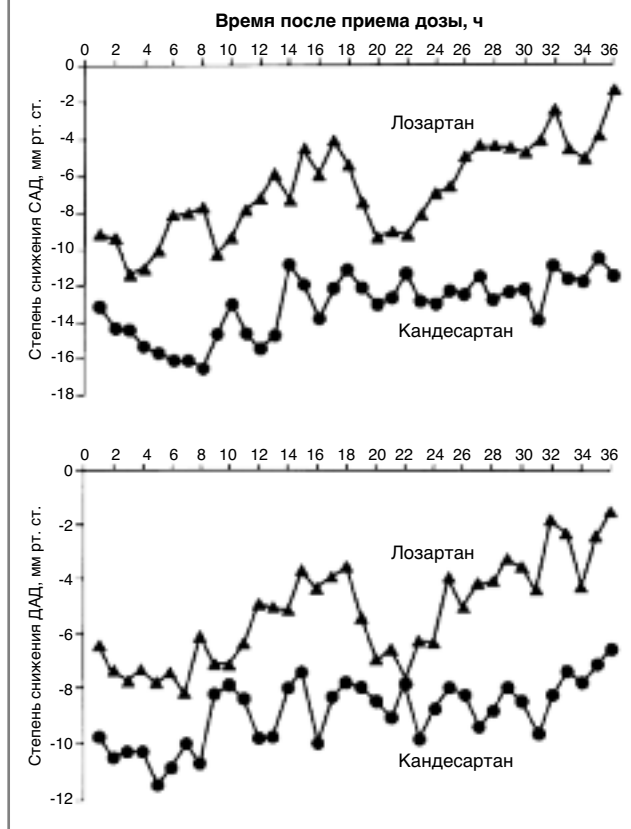
Значимость остаточного снижения АД в конце интервала дозирования имеет значение в случае пропуска доз препаратов, что может иметь место в условиях реальной практики.

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании проводили сравнение выраженности гипотензивного эффекта между кандесартаном и лозартаном в условиях пропуска очередной дозы [15]. В исследовании участвовали 268 пациентов с АГ 1–2-й степени, которым в течение 8 нед проводили терапию эквивалентными дозами – кандесартана 8–16 мг/сут и лозартана 50–100 мг/сут. Через 8 нед на фоне получения стабильного гипотензивного эффекта пациенты пропускали очередную дозу приема препаратов; эффект оценивали с помощью суточного мониторинга АД в течение 36 ч. По результатам выраженность гипотензивного эффекта при использовании эквивалентных доз кандесартана была достоверно большей, чем лозартана; степень снижения среднесуточного САД/ДАД в день приема составила 14,5/9,4 мм рт. ст. для кандесартана и 10,3/7,7 мм рт. ст. для лозартана ($p < 0,001$), а в день пропуска доз – 11,9/8 и 6,1/4,5 мм рт. ст. ($p < 0,001$), что явно недостаточно для поддержания эффекта (рис. 5). Таким образом, кандесартан имеет не только более выраженный гипотензивный эффект в сравнении с лозартаном, но и большую длительность поддержания гипотензивного эффекта свыше 24 ч, что может объясняться фармакологическими и фармакодинамическими преимуществами.

Фармакогенетика сартанов

Эффективность сартанов может также определяться вариативностью печеночного метаболизма, характеризующегося генетическим полиморфизмом. Важным печеночным ферментом, участвующим в метаболизме сартанов, является CYP2C9. Его генетический полиморфизм характеризуется вариантными аллелями со сниженной активностью – CYP2C9*2 и CYP2C9*3, активность последнего снижена почти на 90% [16]. Встречаемость полиморфизма преобладает среди европейской популяции: для аллеля CYP2C9*2 – 8–14%, для аллеля CYP2C9*3 – 4–16% [17]. Лишь некоторые сартаны метаболизируются ферментами системы цитохрома P450 и являются субстратами CYP2C9 – лозартан, ирбесартан, кандесартан, валсартан [16, 17]. Среди них лозартан на 50–70% метаболизируется CYP2C9 в активный метаболит E-3174, который имеет важное клиническое значение в гипотензивном эффекте препарата; у носителей вариантных аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3

Рис. 5. Динамика снижения САД и ДАД на фоне пропуска дозы кандесартана и лозартана по данным 36-часового суточного мониторинга АД [15].
Fig. 5. SBP and DBP reduction dynamics according to 36-hour BP monitoring performed after a dose of candesartan and losartan was missed [15].



значимо уменьшается образование активного метаболита [16]. Решающее значение в нарушении образования и кинетике метаболита E-3174 имеет вариантный аллель CYP2C9*3, при этом образуется менее 1% метаболита от дозы, а показатель кинетики AUC (площадь под кривой концентрация–время) снижается до 8–50% [18]. В результате снижается гипотензивный эффект лозартана у носителей полиморфизма с CYP2C9*3 [16].

Для ирбесартана носительство вариантного «медленного» аллеля CYP2C9*3 сопровождается почти двукратным замедлением клиренса и повышением плазменной концентрации, что было отмечено на большой китайской популяции пациентов с АГ ($n=711$), но без значимого влияния на гипотензивную эффективность [19]. Однако в шведском исследовании SILVHIA у пациентов с АГ – носителей CYP2C9*3 отмечалось более выраженное снижение ДАД [20].

Для кандесартана клиническая значимость полиморфизма CYP2C9 менее очевидна. В экспериментальном фармакогенетическом исследовании с помощью печеночных микросом проводилось изучение роли дикого и вариантного аллеля CYP2C9 на метаболизм кандесартана и не было показано значимых различий в параметрах [21].

В специальном фармакогенетическом исследовании у 246 здоровых добровольцев европейской популяции изучали влияние полиморфизма изоферментов CYP2C9 и CYP2C8 на фармакокинетику 4 сартанов – лозартана, валсартана, кандесартана и телмисартана [22]. Результаты подтвердили наличие ассоциации полиморфизма только для фармакокинетики лозартана и валсартана. Так, носители вариантного аллеля CYP2C9*3 имели более высокий период полувыведения ($T_{1/2}$) лозартана в сравнении с носителями дикого генотипа (3,1 ч против 2,3 ч, $p < 0,05$), а уровень плазменной концентрации метаболита E-3174 был достоверно ниже у носи-

телей вариантного генотипа CYP2C9*3 (154,0 нг/мл против 291,6 нг/мл, $p \leq 0,001$). Носители вариантного аллеля CYP2C8*2 имели более быстрый клиренс ($1,07 \pm 0,57$ л/ч·кг, $p \leq 0,01$), а носители вариантного аллеля CYP2C8*3 имели более медленный клиренс ($0,35 \pm 0,49$ л/ч·кг; $p \leq 0,001$) в сравнении с носителями дикого генотипа ($0,48 \pm 0,72$ л/ч·кг). Полиморфизм CYP2C9 и CYP2C8 не имел влияния на фармакокинетику кандесартана и телмисартана.

Влияние на исходы АГ

Имеющиеся различия между сартанами по аффинности к АТ₁-рецепторам могут отвечать за различия в степени не только гипотензивного эффекта, но и в органопротективных эффектах. Известно, что через АТ₁-рецепторы АТ II вызывает ряд потенциально вредных эффектов, включая повышение АД, прогрессирование атеросклероза, гипертрофию миокарда и сосудов. Фармакология взаимодействия с АТ₁-рецепторами различается между сартанами, в частности между лозартаном и кандесартаном. Клиническая значимость этих особенностей имеет выражение в гипотензивной эффективности, и тем более на отдаленных исходах АГ.

Для выявления этих клинических различий было предпринято наблюдательное исследование в Швеции, в которое включались 14 100 пациентов из национального регистра АГ, из них получали 6771 – лозартан и 7329 – кандесартан на фоне сопутствующей фармакотерапии [23]. Первичным комбинированным исходом учитывали сердечно-сосудистую смертность, сердечно-сосудистую заболеваемость (хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, аритмии, заболевания периферических артерий, инфаркт миокарда, инсульт) и реваскуляризацию. Длительность наблюдения составила период с 1999 по 2007 г., максимально 9 лет, или 36 339 пациенто-лет. Несмотря на отсутствие достоверных различий по достигнутому среднему уровню АД в группах (148/84 и 148/83 мм рт. ст.), кандесартан был на 14% более эффективным в снижении риска первичной конечной точки, чем лозартан (относительный риск 0,86, $p=0,0062$). По сравнению с лозартаном риск случаев хронической сердечной недостаточности в группе кандесартана был достоверно ниже и составил 0,64 ($p=0,0004$), сердечной аритмии – 0,80 ($p=0,033$), мерцательной аритмии – 0,77 ($p=0,017$) и заболеваний периферических артерий – 0,61 ($p=0,014$). Для других сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризация) риск в

группе кандесартана также был меньше, чем в группе лозартана, но не имел достоверности различий. Преимущество кандесартана было устойчивым в анализе разных подгрупп пациентов (пол, возраст, отсутствие или наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний или сахарного диабета) [24].

Результаты этого исследования показывают наличие АД-независимых эффектов для кандесартана, связанных с фармакологическими различиями в классе сартанов (например, длительность взаимодействия с АТ₁-рецепторами), которые привели к важным клиническим эффектам. Хотя уровень АД определяли офисным методом в дневное время, а суточное мониторирование АД не проводилось, но могло выявить дополнительный гипотензивный эффект для кандесартана. Данное наблюдательное

исследование, основанное на реальной клинической практике (электронный регистр), является альтернативным методом оценки в отсутствие прямых сравнительных РКИ.

Заключение

Кандесартан является одним из наиболее мощных препаратов класса БРА. Клинико-фармакологические свойства кандесартана обеспечивают препарату высокую аффинность к АТ₁-рецепторам и медленную кинетику связи с рецепторами, что позволяет характеризовать гипотензивный эффект как более выраженный и более продолжительный. В ряде исследований и метаанализов преимущества гипотензивной эффективности кандесартана были продемонстрированы в сравнении как с другими сартанами, так и другими классами АГП, что может иметь дополнительную

клиническую значимость в отдаленной эффективности при лечении АГ по АД-зависимому улучшению исходов. Эти преимущества нашли подтверждение и при оценке конечных исходов АГ в популяционном исследовании в виде предупреждения сердечно-сосудистой смертности, сердечно-сосудистой заболеваемости и реваскуляризации, что может иметь значение в развитии АД-независимых эффектов, обусловленных особенностями взаимодействия с рецепторами.

В настоящее время стоимость лечения сартанами становится более доступной с экономической стороны, что обусловлено появлением препаратов-генериков. В ряду генериков кандесартана достойное место в нашей стране занимает Гипосарт (производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша), продемонстрировавший биоэквивалентность [25] оригинальному препарату, что важно с позиции доказательной медицины.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362 (9395): 1527–35.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
- Ettihad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387 (10022): 957–67.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
- Vauquelin G, Fierens F, Van Liefde I. Long-lasting angiotensin type 1 receptor binding and protection by candesartan: comparison with other biphenyl-tetrazole sartans. *J Hypertens* 2006; 24 (Suppl. 1): S23–S30.
- Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan – AT1 receptor interactions: In vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302 (2): 237–43.
- Michel MC, Foster C, Brunner HR, Liu L. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 2013; 65: 809–48.
- Conlin PR. Angiotensin II antagonists in the treatment of hypertension: more similarities than differences. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2000; 2 (4): 253–57.
- Heran BS, Wong MMY, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Sys Rev* 2008; 4: CD003822.
- Zheng Z, Shi H, Jia J et al. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011; 12 (3): 365–74.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual BP to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 14: 1903–13.
- Paz MA, de-La-Sierra A, Sáez M et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (30): e4071.
- Meredith PA, Elliott HL. FDA guidelines on trough: peak ratios in the evaluation of antihypertensive agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 (Suppl. 5): S26–S30.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Соплевиенко А.В. и др. Кандесартан – новый блокатор АТ₁-ангиотензиновых рецепторов: особенности фармакологии и опыт использования при артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2004; 1: 55–65.
- [Sidorenko B.A., Preobrazhenskii D.V., Soplevenko A.V. et al. Kandesartan – novyi blokator АТ₁-ангиотензивных рецепторов: особенности фармакологии и опыт использования при артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2004; 1: 55–65 (in Russian).]
- Lacourciere Y, Asmar R. for the Candesartan/Losartan study investigators. A Comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1181–7.
- Wang B, Wang J, Huang S-Q et al. Genetic Polymorphism of the Human Cytochrome P450 2C9 Gene and Its Clinical Significance. *Cur Drug Metab* 2009; 10: 781–834.
- Israeli ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14 (Suppl. 1): S73–S86.
- Yasar U, Forslund-Bergengren C, Tybring G et al. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71 (1): 89–98.
- Hong X, Zhang S, Mao G et al. CYP2C9*3 allelic variant is associated with metabolism of irbesartan in Chinese population. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61 (9): 627–34.
- Hallberg P, Karlsson J, Kurland L et al. The CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens* 2002; 20 (10): 2089–93.
- Hanatani T, Fukuda T, Ikeda M et al. CYP2C9*3 influences the metabolism and the drug-interaction of candesartan in vitro. *Pharmacogenomics* 2001; 1: 288–92.
- Cabaleiro T, Román M, Ochoa D et al. Evaluation of the Relationship between Sex, Polymorphisms in CYP2C8 and CYP2C9, and Pharmacokinetics of Angiotensin Receptor Blockers. *Drug Metab Dispos* 2013; 41: 224–9.
- Kjeldsen SE, Stalhammar J, Hasvold P et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 263–73.
- Russell D, Stålhammar J, Bodegard J et al. Cardiovascular events in subgroups of patients during primary treatment of hypertension with candesartan or losartan. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13 (3): 189–97.
- Отчет о результатах исследования CNDN-01 «Открытое, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Гипосарт, таблетки 32 мг, Фармацевтический завод "Польфарма" АО (Польша), и Атаканд®, таблетки 32 мг, "АстраЗенка АБ" (Швеция), с участием здоровых добровольцев». М., 2013.
- [Otkheto o rezultatakh issledovaniia CNDN-01 "Otkrytoe, randomizirovannoe, perekrestnoe issledovanie sravnitel'noi farmakokinetiki i bioekvivalentnosti preparatov Giposart, tabletki 32 mg, Farmatsevticheskii zavod "Pol'farma" AO (Pol'sha), i Atakand®, tabletki 32 mg, "AstraZeneka AB" (Shvetsiia), s uchastiem zdorovykh dobrovol'tsev". Moscow, 2013 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Леонова Марина Васильевна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клинический фармаколог, член Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов России». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

Marina V. Leonova – Corr. Memb. of RANS, D. Sci. (Med.), Prof., clinical pharmacologist, Member of Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists in Russia". E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2019